

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

624

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard DREYFUS

Né le 14 mai 1911, à Paris
Interne des Hôpitaux de Paris

**CYTOLOGIE
DU GANGLION LYMPHATIQUE
NORMAL**

**Contribution à l'étude de la morphologie
et de la genèse
des cellules ganglionnaires**

Président : M. DEBRÉ, Professeur

PARIS

G. DOIN & C^{ie}, ÉDITEURS

8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard DREYFUS

Né le 14 mai 1911, à Paris
Interne des Hôpitaux de Paris

CYTOLOGIE
DU GANGLION LYMPHATIQUE
NORMAL

Contribution à l'étude de la morphologie
et de la genèse
des cellules ganglionnaires

Président : M. DEBRÉ, Professeur

PARIS

G. DOÏN & C^{ie}, ÉDITEURS

8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1940

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET.....	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.....		BROCQ.....	
CATHALA.....		CADENAT.....	
CHABRÔL.....		GATELLIER...	
CHEVALLIER...		de GAUDART	
DONZELOT.....		d'ALLAINES	
DUVOIR.....		LEVEUF.....	
GASTINEL.....		MOULONGUET	
LAROCHE (G.)...		MOURE.....	
LIAN.....		QUENU.....	
MOREAU.....		FEY.....	
SÉZARY.....			

MM.

ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRÉ

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôpital Hérold

Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR A. TZANCK

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Directeur du Centre de Recherches Hématologiques
de l'Hôpital Saint-Antoine

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

1929. MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

1930. MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRÉ

Externat :

1931-1932. MONSIEUR LE DOCTEUR RIST

1932-1933. MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRÉ

Internal provisoire :

1934. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TURPIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

Internat bénévole :

1935. MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRÉ

Internat :

1936. MONSIEUR LE DOCTEUR CELICE

1936-1937. MONSIEUR LE DOCTEUR R. A. MARQUÉZY

1937-1938. MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

1938. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BOU-
LIN

1938-1939. MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

1939. MONSIEUR LE DOCTEUR A. CAIN

1940. MONSIEUR LE DOCTEUR F. RAMOND



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553012_0035

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Cochin

A MES MAÎTRES

MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS H. BONNET, CACHERA ET SUREAU.

MESSIEURS LES DOCTEURS DEGOS, JULIEN MARIE, MAURICE LAMY, CAROLI ET A. CATTAN, médecins des Hôpitaux.

MESSIEURS LES DOCTEURS ET. BRISSAUD, BRAUN, BLUM, R. BROCA, G. SEMELAIGNE, M. MIGNON, BURNIER, QUISERNE

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PITTALUGA

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS RUDLER, chirurgien des Hôpitaux, POILLEUX, JEAN BERNARD, JOSEPH, anciens chefs de clinique à la Faculté.

A MES AMIS DE L'INTERNAT

A MON AMI MARCEL BESSIS

Cytologie

du ganglion lymphatique normal

Contribution à l'étude de la morphologie
et de la genèse des cellules ganglionnaires

Introduction

En ces dernières années quelques auteurs parmi lesquels P. E. WEIL, PAWLOWSKI, INTROZZI, TISCHENDORF, VARADI, SABRAZES ont attiré l'attention sur la valeur diagnostique de la ponction ganglionnaire. A notre tour, avec notre maître, A. TZANCK et son élève BESSIS, nous avons été frappés par la richesse des renseignements fournis par cette méthode d'exploration si simple. La chose se conçoit aisément puisque sur les étalements de ponction ganglionnaire les détails structuraux de cellules non altérées par l'inclusion et la fixation, isolées les unes des autres et finement colorables par le May-Grunwald Giemsa apparaissent avec une netteté remarquable et infiniment plus grande que sur les coupes.

L'étude cytologique que la ponction ganglionnaire rend possible peut être complétée et améliorée par les « empreintes » et les « raclages » de tranches d'adé-

nopathies fraîchement biopsées. Ces méthodes ont, sur la ponction, l'avantage d'amener dans l'étalement les cellules de la trame, les éléments fixes du ganglion.

Nous avons usé de ces techniques chez un grand nombre de malades porteurs d'adénopathies il nous est apparu que les déductions cytologiques qu'elles permettent dépassent le cadre du simple intérêt diagnostique.

Mais il nous semble qu'avant d'aborder les problèmes de la signification physiologique et des déviations pathologiques des cellules du ganglion, il convient d'examiner quel en est l'aspect normal et quelle en est la genèse. Car si l'accord est à peu près complet sur la morphogénèse des cellules lymphoïdes, il n'en est pas de même pour les éléments histiocytaires, les constituants du système réticulo-endothélial, qui représentent une fraction importante des cellules ganglionnaires. Aussi bien notre étude ne concerne-t-elle que la morphogénèse des cellules du ganglion lymphatique normal.

Technique d'identification des cellules du ganglion lymphatique normal.

Il est difficile d'établir la formule de l'adénogramme normal puisque les ganglions superficiels seuls accessibles sont de taille infime et de ce fait impossibles à ponctionner. Aussi est-il nécessaire d'étudier l'image d'une empreinte de ganglion inguinal, mésentérique ou médiastinal d'aspect normal et prélevé après la mort et de s'aider de la cytologie comparée en examinant les adénogrammes d'animaux de laboratoire.

La formule ainsi obtenue est très différente de celle donnée comme normale par certains auteurs qui, sans doute, pour l'établir se sont adressés à des ganglions humains pathologiques accessibles à la ponction et en état d'hypoplasie lymphoïde, comme il est fréquent d'en observer au cours de la tuberculose par exemple.

*
* *

Les procédés que nous avons utilisés pour identifier et classer les cellules méritent que l'on s'y arrête.

La lecture de quelques frottis ganglionnaires pris au hasard renseigne tout au plus sur la morphologie des éléments courants, elle ne peut prétendre fixer l'aspect des cellules rares pas plus qu'elle n'éclaire sur la cytogénèse. Elle montre en effet, des éléments en nombre et en proportions variables, disposés sans ordre, ayant perdu leurs connexions du fait de l'étalement.

Il serait logique de penser que la reconnaissance sur les coupes histologiques de cellules déjà cataloguées sur les frottis devrait permettre en précisant leur topographie, de confirmer leur signification.

Il n'en est rien. Il n'existe que de très lointains rapports entre l'image d'une cellule examinée sur lame et l'aspect qu'elle affecte sur une coupe.

Par la technique du frottis, en effet, l'élément qui n'a pas conservé ses dimensions normales est étalé, n'offre plus d'épaisseur. Il n'est plus besoin de faire varier le plan optique pour dissocier les structures du noyau ou du cytoplasme. Sur coupe, par contre, où la cellule a conservé ses trois dimensions, son épaisseur notamment, le dessin de la chromatine est difficile à saisir, et l'analyse cytologique ne peut prétendre à la perfection qu'elle atteint sur frottis. Il ne reste pour identifier ou reconnaître la cellule que ses caractères de taille relative, l'existence et le nombre de ses nucléoles, les affinités tinctoriales de son cytoplasme étudiées grâce à des colorations spéciales (vert de méthyle pyronine — procédé de Del Rio Hortega, etc...).

Devant l'insuffisance des méthodes cytologiques et histologiques combinées pour identifier les cellules, nous avons eu recours à deux autres procédés d'études :

1^o *Les méthodes de blocages* (Bleu Pyrrhol ; Bleu Trypan, encre de Chine, Carmin lithiné).

Identifiant sur les frottis les caractéristiques cytologiques des cellules bloquées et fixant par les coupes leur topographie exacte, nous avons utilisé ces procédés chez l'animal (cobaye, lapin) procédant par injections intra-veineuses, intra-ganglionnaires et sous-cutanées au voisinage du ganglion à étudier.

2^o Nous nous sommes en second lieu adressés à des *adénomégalias qui réalisent des hyperplasies simples* de l'organe sans déviation pathologique des caractères cytologiques. Cette hyperplasie étant tantôt massive, tantôt limitée à une lignée, lymphoïde ou réticulaire, n'intéressant parfois, même pour cette dernière lignée, qu'une catégorie particulière de cellules.

A. CHEZ L'HOMME. — Les adénomégalias de ce type sont fournies par :

La syphilis primaire ou secondaire récente, qui réalise une hyperplasie globale, conservant entre les cellules les rapports quantitatifs normaux, à quelques détails près, comme en témoignent les études comparatives des adénogrammes de ganglions normaux prélevés après la mort.

La mononucléose infectieuse, les adénopathies d'accidents sériques qui donnent l'image d'adénopathies en

hyperplasie réticulaire à prédominance histio-monocytaire.

Les adénopathies inflammatoires chroniques, qui entre autres caractères, donnent lieu à un développement quantitativement anormal des plasmocytes et de leurs cellules mères.

Nous pourrions encore allonger cette liste, mais elle concerne plutôt l'étude des adénopathies qui ne font pas l'objet de notre travail.

Nous tenons simplement à insister sur le fait que les processus pathologiques qui nous ont aidé à édifier la genèse de cellules ganglionnaires, ne réalisent que des hyperplasies, ne sont que l'exagération d'un phénomène normal.

B. CHEZ L'ANIMAL. — Nous avons essayé de réaliser expérimentalement de telles hyperplasies électives, et nous pensons y avoir réussi — tout au moins pour ce qui est de la série réticulaire — par l'injection de diverses substances : goudron végétal en injection sous-cutanée, blocages soutenus suivant la méthode de Pittaluga, excitation du sympathique tributaire de l'adénopathie (et nous avons surtout eu recours au splanchnique et aux ganglions mésentériques, selon la méthode de Reilly).

Compte tenu des différences indiscutables qui existent entre les cellules ganglionnaires de l'homme et celles de l'animal : ces expériences confirment les données cytogénétiques établies chez l'homme sur les adénopathies en état d'hyperplasie et retrouvées, aux détails quantitatifs près, dans les ganglions normaux.

Description et genèse des cellules du ganglion normal.

Très nombreux sont les éléments que l'on peut normalement rencontrer dans un frottis de ganglion. Certains sont constants et prédominants et se rattachent à la lignée lymphoïde : les autres sont rares et inconstants, qui, nous le verrons, dérivent directement des cellules réticulaires et forment la série histiocyttaire.

Nous étudierons successivement :

I. — *Les cellules de la série lymphoïde.*

Hémocytoblaste lymphoïde,
Lymphoblaste,
Lymphocyte,
qui constituent le follicule lymphoïde.

II. — *Les cellules de la série histiocyttaire.*

A. Les cellules réticulaires fixes qui bordent les cavités des sinus et leurs cellules filles :

Cellule réticulaire macrophage,
Histioblaste et histiocyte.

B. L'évolution de ce dernier, devenu libre dans la cavité des sinus :

Monocyte,
Histiocyte macrophage,
Histiocyte chromophile.

C. Enfin, les modifications spéciales subies par certains histiocytes qui émigrent dans le conjonctif :

Plasmocyte,
Labrocyte,
Eosinocyte.

* * *

I. — LES CELLULES DE LA SÉRIE LYMPHOÏDE

1^o *L'hémocytoblaste lymphoïde.*

Cette cellule est l'élément primordial de la lignée, comme en témoignent ses caractères nucléaires et cytoplasmiques.

De taille volumineuse (30 μ environ), l'hémocytoblaste lymphoïde a un noyau arrondi ou ovalaire, central et de très grandes dimensions puisqu'il couvre presque toute l'étendue de la cellule. Ce noyau est de coloration rose clair. Sa structure chromatinienne est faite d'un lacis remarquable par sa ténuité, son aspect fragile et régulier. Il existe toujours des nucléoles dont la caractéristique essentielle, propre à la lignée lymphoïde, et déjà nette pour cette cellule pri-

mordiale, est la pâleur de leur coloration bleue : le plus souvent même, leur cavité est incolore, les contours en sont arrondis, mais tranchent à peine sur le fond chromatinien.

On observe parfois des noyaux d'aspect légèrement différents, non pas tant par leur plus grande taille que par l'allure de leurs nucléoles. Ceux-ci sont nombreux, et l'on en peut compter quatre ou cinq, franchement colorés en bleu et très apparents : ils sont souvent très allongés et de contours sinueux. Il est fréquent qu'ils dessinent des images en V ou en Y dont les branches divergentes sont souvent séparées par une faible solution de continuité.

Le cytoplasme de l'hémocytochrome lymphoïde est ovulaire, bien limité, mais ses contours sont souvent modifiés par le contact des cellules voisines ; il est peu étendu et dessine une bande étroite périnucléaire. Sa structure est granuleuse, très fine, uniforme, basophile, souvent teintée plus fortement sur les bords.

Par mitoses — dont on découvre facilement sur ces lame tous les stades — l'hémocytochrome lymphoïde se divise et donne naissance à deux cellules moins volumineuses, possédant souvent deux nucléoles contenus dans un noyau toujours finement structuré, tandis que le cytoplasme pâlit et prend la teinte bleu très clair qui sera celle du lymphoblaste.

Ainsi le stade hémocytoblastique de la série lymphocytaire est essentiellement caractérisé par une cellule de très grande taille dont la plus grande su-

perficie est occupée par un noyau plurinucléolé. La structure chromatinienne est fine. La teinte bleu très pâle des nucléoles est très particulière. Il s'agit d'un stade éminemment transitoire ce qui explique sa rareté relative sur les frottis de ganglions normaux.

2° *Le lymphoblaste.*

Le lymphoblaste est une cellule de 12 μ environ ; le noyau toujours central est arrondi et de coloration rose plus foncé que celui de l'hémocytoblaste, bien que toujours assez clair. Sa chromatine un peu plus dense ménage un nucléole en règle unique, très nettement serti par un liseré chromatinien, et de ce fait facilement visible, bien que — fait très spécial — sa surface reste claire, non teintée en bleu.

Le cytoplasme du lymphoblaste, en règle arrondi, hyalin, à peine bleuté, est marqué par un contour franc.

Cet élément se divise par des mitoses assez rarement observées sur les préparations et donne naissance à des cellules au noyau plus dense, dépourvues de nucléoles, et qui représentent les lymphocytes adultes.

3° *Le lymphocyte.*

A) *Les grands lymphocytes* mesurent de 10 à 12 μ , leur noyau d'ordinaire central, en tout cas entouré de toutes parts par le cytoplasme, est arrondi ou ovulaire. Il est plus petit que le noyau du lymphoblaste plus foncé aussi, et présente des masses chromati-

niennes disposées en blocs déjà assez compacts et entrecoupés de zones plus claires.

Le cytoplasme de ces éléments n'est pas très étendu ; il est parfois assez franchement basophile, mais parfois aussi, il est clair, hyalin et souvent ses limites ne sont indiquées que par une mince bande bleue.

Le rapport nucléo-cytoplasmique est toujours assez grand et ce fait est, entre autres éléments, d'un secours important lorsque le diagnostic hésite entre grand lymphocyte et monocyte jeune.

Dans le cytoplasme de cette variété de lymphocyte peuvent exister quelques granulations azurophiles très foncées, toujours peu nombreuses et quelquefois contenues dans de petites vacuoles.

B) *Les petits lymphocytes* ont une taille de 8 à 9 μ . Leur noyau irrégulièrement ovalaire, quelquefois un peu incurvé, est très dense, violet foncé, composé de masses chromatiniennes très sombres qui tranchent légèrement sur le fond du noyau lui-même foncé.

Celui-ci occupe le plus souvent les 9/10 ou plus de la surface cellulaire. Le cytoplasme, très réduit, souvent peu visible, et dont les contours seuls sont teintés en bleu ciel, s'étend le plus souvent d'un seul côté du noyau.

Souvent, le noyau est pycnotique et le cytoplasme inexistant ou réduit à un très mince filet bleu.

Les petits lymphocytes obtenus par ponction gan-

glionnaire ne contiennent pas, en règle, de granulations azurophiles,

La genèse normale du lymphocytes peut schématiquement être représentée comme suit :

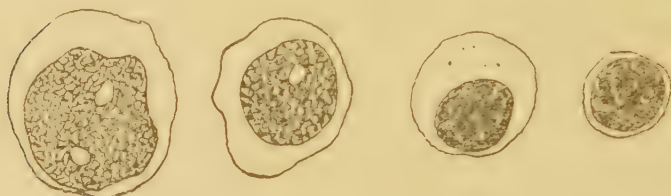


FIG. I. — De gauche à droite : hémocytoblaste lymphoïde, lymphoblaste, grand et petit lymphocyte.

II. — LES CELLULES DE LA SÉRIE HISTIOCYTAIRE

La plupart de ces cellules n'apparaissent que fort inconstamment sur un frottis de ganglion normal. Elles n'existent là qu'isolées retrouvées de place en place, et il serait impossible de comprendre leur signification et leur genèse, si l'on n'était aidé par les images d'adénopathies en hyperplasie histiocytaire. Ces dernières déterminent parfois une prolifération remarquable de tous les éléments de la lignée, ou bien au contraire, limitent leur activité à une cellule donnée dont toutes les formes de transition s'observent depuis l'aspect initial, jusqu'à l'élément adulte. Ces hyperplasies simples ne réalisent aucune déviation pathologique de la cellule, contrairement au processus

tumoraux et leucémiques, elles ne donnent naissance à aucune forme qui ne puisse être rencontrée dans un ganglion sain. Il est donc légitime, ainsi que nous l'avons déjà dit, d'édifier sur les images ainsi réalisées la genèse des éléments histiocytaires.

A. — Cellules bordant le sinus.

1^o *Cellules réticulaires fixes.*

Ces éléments forment, on le sait, le réticulum des ganglions comme celui de tous les organes hématopoïétiques et représentent également le « réseau histiocytaire des tissus ». Leur rôle dans l'organisme est considérable, ils constituent, « cellules réticulaires indifférenciées » disséminées dans le conjonctif et de préférence péri-capillaires, la charpente des tissus, et sont aussi « cellules réticulaires différenciées », capables d'exercer les fonctions les plus variées selon le « secteur réticulo endothélial » considéré (hématopoïèse, métabolisme des lipides, des protides, du fer, bile, genèse, etc...) qui pour les ganglions lymphatique sont essentiellement représentées par l'hémohistion genèse.

La morphologie de telles cellules réticulaires fixes à attributions si distinctes est cependant à peu de choses près toujours identique, elle apparaît avec une parfaite netteté sur les frottis ganglionnaires.

En règle les cellules réticulaires fixes sont en

syncytium (1). Leurs limites cellulaires ne peuvent être précisées. Elles sont très intimement agminées. Le cytoplasme est très réduit et fortement basophile, de nuance violette, de structure granuleuse, ne possédant pas de granulations spécifiques.

Le noyau est de très petite taille, irrégulièrement ovale ou arrondi, il occupe les 3/4 de la surface cellulaire. Sa chromatine, très ouvragée est formée d'un réseau aux mailles régulièrement entrecroisées, donnant l'image caractéristique de la cellule réticulaire. Il existe deux, parfois trois nucléoles volumineux, arrondis et franchement colorés en bleu.

Ainsi définie, cette cellule initiale, peut évoluer dans deux directions :

— Ou bien elle se mobilise sans subir de transformations profondes, et c'est alors la cellule réticulaire macrophage de caractères si proches que la parenté des deux éléments est évidente :

— Ou bien, tout en se mobilisant elle subit des modifications notables et donne naissance à l'histioblaste puis à l'histiocyte.

1. Il en existe pourtant des formes libres rencontrées à l'état isolé et distinctes des variétés en placards par quelques caractères cytoplasmiques. Le cytoplasme est en effet nettement délimité, tantôt assez étendu, de contours irréguliers, tantôt déjà réduit à une mince sertissure péri-nucléaire, indice d'une différenciation de la cellule. La coloration de ce cytoplasme est franche, basophile, mais de tonalité moins accentuée que celle d'une cellule en syncytium. On n'y constate jamais la présence de granulations différenciées. La taille de la cellule est de 30 μ . environ. Cet élément représente certains aspects de « l'hémohistioblaste de Ferrata » qui serait la forme initiale de toutes les cellules libres du sang et des organes hématopoïétiques.

Il convient d'étudier successivement ces deux cellules filles, qui toutes deux sont réunies par leur fonction macrophage.

2° *La cellule réticulaire macrophage.*

La cellule réticulaire macrophage se présente sous l'aspect d'une cellule très volumineuse dont la taille, cependant assez variable, va de 20 à 30 μ .

Le cytoplasme est caractéristique par l'imprécision de ses limites ; impossible à dessiner, il se termine en dégradé et ne possède pas de membrane visible. Il pousse des prolongements étendus et s'insinue profondément entre les cellules voisines qui le déforment et le refoulent. La difficulté que l'on éprouve à l'identifier est souvent accrue du fait de sa coloration très pâle et inégale. Il est gris clair, avec par places des zones rosées acidophiles de teinte plus franche. La continuité du cytoplasme est interrompue par des vacuoles incolores, parfois si nombreuses qu'elles confèrent à la cellule un « aspect loqueteux ». A l'intérieur de certaines vacuoles, on observe couramment des inclusions basophiles plus ou moins foncées et de dimensions très variables, allant de celles du noyau de lymphocyte jusqu'aux aspects en poussière d'inclusions punctiformes.

Le noyau de la cellule offre des caractères d'une précision et d'une constance telles qu'il est facile de l'identifier, quand bien même il serait libre ou entouré d'un cytoplasme dépourvu d'inclusions. Il rappelle

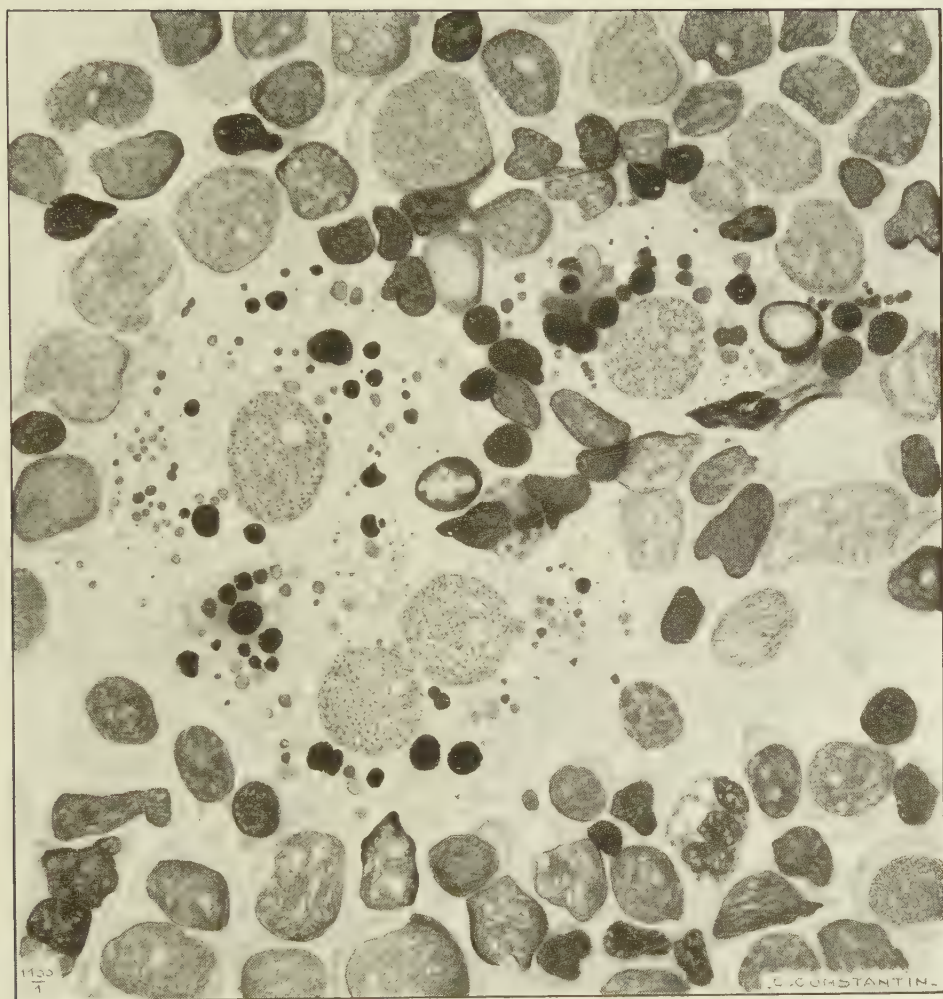
par bien des points le noyau de la cellule réticulaire fixe.

Son contour est très précis, il est régulier, ovalaire et présente cette chromatine caractéristique, très délicate, finement ouvragée, formée d'un réseau régulier de largeur partout égale et ponctué aux points d'intersection de renflements perlés. Il existe toujours un nucléole arrondi, bleuté, remarquable par l'intensité de sa coloration, infiniment plus franche que celle du cytoplasme ; ce nucléole, en général unique, est bordé d'un liséré chromatinien très net ; enfin, nettement excentré, il occupe un des foyers de l'ovale.

Certaines cellules possèdent deux noyaux juxtaposés. Le siège du noyau est habituellement central, mais dépend en partie de l'existence d'inclusions. Lorsque celles-ci sont très nombreuses, il arrive que le noyau soit rejeté à la périphérie de la cellule et semble même indépendant de celle-ci tant la coloration du cytoplasme est pâle.

Il est assez fréquent d'observer des images de cette cellule en fonction macrophage. Celle-ci s'exerce surtout aux dépens d'autres cellules et l'aspect le plus fréquent est celui de la phagocytose des lymphocytes.

Le cytoplasme est alors rempli d'inclusions de toutes tailles, très bien limitées, circulaires, parmi lesquelles on peut identifier des lymphocytes normaux ; d'autres dont la lyse débute sous forme d'une large vacuole centro-nucléaire. Il est possible de suivre la digestion du lymphocyte, qui devient forte-



Au centre de la préparation : Trois cellules réticulaires macrophages, dont une binucléée. Au sein de leur cytoplasme, des lymphocytes dont on observe tous les stades de digestion intracellulaire.
 En haut : deux Hémocytoblastes lymphoïdes.
 A la périphérie : Lymphoblastes et Lymphocytes.
 Frottis d'une ponction ganglionnaire de syphilis secondaire. 1100 x.

ment basophile, diminue progressivement de volume pour aboutir à des fragments infimes, en poussière, qui voisinent dans le même cytoplasme avec des éléments inclus encore intacts.

L'inclusion cellulaire peut encore en d'autres circonstances être représentée par des polynucléaires dont on ne discerne plus que le noyau multilobé ou dont on ne voit plus parfois que les granulations éosinophiles ; les divers lobes nucléaires se détachent ensuite les uns des autres de sorte que l'aspect est finalement identique à celui qui réalise l'inclusion et la destruction de lymphocytes.

L'inclusion d'hématies est parfois notée, mais elle semble être bien plutôt le fait des histiocytes.

La fonction macrophage peut s'exercer aussi aux dépens de corps étrangers inertes et de poussières minérales. L'étude de frottis de ganglions anthracosiques chez l'homme ou chez l'animal montre que le cytoplasme des cellules réticulaires macrophages est criblé de grains d'anthracose.

3° *L'histioblaste.*

Le deuxième élément qui dérive de la cellule réticulaire fixe est l'histiocyte. La transition entre les deux variétés de cellules est marquée par l'existence d'un élément intermédiaire nucléolé, ou histioblaste, dont la découverte sur les frottis est l'argument essentiel de la genèse directement réticulaire de l'histiocyte.

Voici en effet ce que l'on observe sur certaines lames de ponction ganglionnaire : à la périphérie

d'un placard réticulaire lui adhérent, où libres déjà et paraissant s'en détacher, existent des cellules qui représentent les premiers éléments libres de la série histiocyttaire. Leur siège et leurs connexions montrent assez les liens intimes qui les unissent à la cellule réticulaire dont elles dérivent.

Une autre preuve de cette filiation directe est apportée par la structure nucléaire. Le quadrillé chromatinien persiste en certains points, parfois continu, plus souvent rejeté sur les bords, tandis qu'au centre le réseau chromatinien s'amincit, les entrecroisements de ses faisceaux disparaissent, et ceux-ci se disposent *en stries parallèles* allongées suivant le grand axe du noyau et séparées les unes des autres par des espaces clairs. Ces stries sont continues ou interrompues en deux ou trois segments.

L'aspect du noyau évoque l'image d'une « *surface ratissée* ». Il existe un, parfois deux nucléoles blentés ou incolores. Le cytoplasme est d'une coloration bleue pâle, ses contours sont nets, son étendue toujours réduite par rapport à celle du noyau qu'il entoure d'une façon régulière.

Cette cellule ainsi définie et dont on rencontre parfois des formes en fonction macrophage, représente pour nous l'histioblaste, elle va donner naissance à l'histiocyte typique.

4° *L'histiocyte.*

L'histiocyte est une cellule de grande taille, de 15 à 30 μ et possède un noyau « *ratissé* », « *peigné* » dans

le sens de la longueur, témoin caractéristique de ses liens avec l'histoblaste. Sa structure est très régulière, sans bloc, sans amas chromatinien dense. Ce noyau est de grande taille 10 μ environ, essentiellement variable dans sa forme. Parfois arrondi ou ovulaire, exceptionnellement régulier, il est de contours sinueux, volontiers coudé en un ou plusieurs points. Il peut être libre au sein du cytoplasme, mais couramment aussi, il adhère en un point à la périphérie ou il s'implante par une large pédicule. Souvent encore le noyau est *rectangulaire ou trapézoïde*, et s'accole par un côté au contour cytoplasmique. Parfois même — et cet aspect n'est pas des moins fréquents — il partage le cytoplasme en *deux portions* qui le flanquent de part et d'autre.

Le cytoplasme est faiblement basophile, hyalin, quelquefois même polychromatophile : ses limites sont nettes, souvent plus franchement colorées que le reste de sa surface. On peut y découvrir quelques granulations acidophiles.

Cet histiocyte — ce lymphocyte leucocytoïde de certains — peut, sur un frottis de ponction ganglionnaire, être difficile à distinguer du grand lymphocyte. Certaines nuances morphologiques doivent cependant permettre de trancher la question :

a) La taille de la cellule inférieure à 10-12 μ pour la série lymphoïde, volontiers supérieure à 15 μ lorsqu'il s'agit d'un histiocyte ;

b) La situation du noyau dans le cytoplasme, habi-

tuellement central et entouré de toutes parts de cytoplasme, lorsqu'il s'agit d'un lymphocyte, souvent accolé en un point à la périphérie cytoplasmique, lorsqu'il s'agit d'un histiocyte ;

c) La forme du noyau, arrondie, très régulière, ou tout au plus encochée dans le premier cas, est au contraire sinueuse, coudée et souvent rectangulaire dans le deuxième ;

d) Le rapport nucléo-cytoplasmique, plus petit pour l'histiocyte que pour le lymphocyte ;

e) Enfin et surtout la présence d'amas denses, de blocs chromatiniens épais dans le noyau, paraît extrêmement caractéristique du lymphocyte, ainsi que la basophilie parfois très marquée du cytoplasme.

L'histiocyte rencontré dans un ganglion normal est susceptible comme ceux élaborés dans les autres secteurs pulmonaires, hépatiques, spléniques, etc... du S. R. E. de passer dans le torrent circulatoire, soit sous cette forme souvent décrite sous le nom de *moyen mononucléaire ou de lymphocyte leucocytoïde*, soit sous l'aspect du monocyte habituel. L'étroite parenté du monocyte et de l'histiocyte, l'identité de leurs étapes initiales sont des faits que la cytologie ganglionnaire a le mérite de mettre bien en évidence.

Ou bien ce même histiocyte persiste dans le ganglion où il est destiné à assurer des fonctions essentiellement macrophages.

L'évolution des cellules réticulaires fixes bordant les sinus peut être schématisée comme suit :

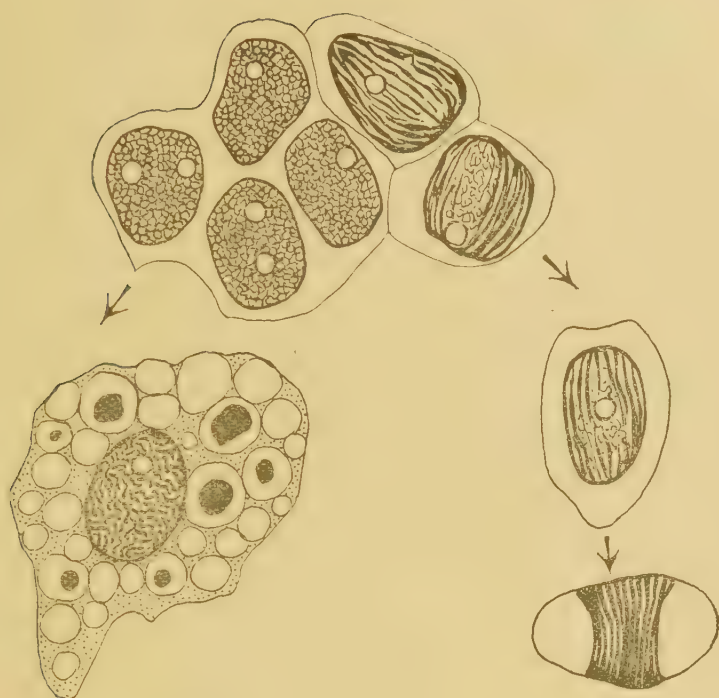


FIG. 2. — En haut, cellules réticulaires fixes (tissu hëmo-histioblastique).

A droite, histioblaste et histiocyte.

A gauche, cellule réticulaire macrophage.

B. — Cellules situées dans la cavité des sinus.

1° *Le monocyte.*

Le monocyte classique du sang doit être considéré comme une modalité évolutive de l'histiocyte. Normalement le pourcentage des histiocytes à destinée monocytaire est petit, mais sous l'influence des sollicitations physiologiques ou pathologiques, on voit le nombre des monocytes s'accroître en même temps

que celui des cellules histiocytaïres et histioblastiques. Un tel aspect est remarquablement net sur les frottis de ganglion de mononucléose infectieuse par exemple. Dans ces cas de monocytose active, la plupart des histioblastes peuvent être considérés comme déjà fixés dans leur devenir monocytaire et comme représentant des monoblastes.

a) *Monoblaste*. — La morphologie du monoblaste se confond avec celle de l'histioblaste et diffère, nous tenons à le souligner, de l'habituelle description de cette cellule qui prend comme modèle certains éléments observés au cours des leucémies et qui doivent être considérées comme des déviations pathologiques.

b) *Monocyte jeune*. — L'aspect du monocyte jeune est identique à celui de l'histiocyte commun. Cette forme souvent décrite sous le nom de « lymphocyte leucocytoïde » ou de « *moyen mononucléaire* » lorsqu'elle est rencontrée sur une lame de sang est de fait, bien que de signification toute différente, souvent difficile à distinguer du *grand lymphocyte*, nous avons déjà insisté sur ce point.

c) *Monocyte évolué*. — Au monocyte jeune succède, stade ultime de l'évolution de la cellule, la forme classique du monocyte adulte. Rencontré en abondance sur les frottis ganglionnaires ou spléniques qui montrent des aspects d'hyperplasies réticulaire, il présente des caractères bien classiques :

— Avec son noyau volumineux, central ou périphérique, le plus souvent irrégulier, réniforme, noyau faiblement coloré fait de filaments irréguliers, peu tassés et sans blocs chromatinien compacts.

— Avec son cytoplasme étendu, gris-bleu couleur poussière aux granulations azurophiles nombreuses.

La lecture des lames découvre tous les intermédiaires entre cet élément et le monocyte jeune, qui pour subir une telle transformation, voit sa surface s'étendre pour dépasser parfois 20 μ , son cytoplasme pâle se charger de granulations azurophiles, son noyau se déformer, s'incurver et perdre la netteté de son dessin chromatinien.

2° *L'histiocyte macrophage.*

Comme la cellule réticulaire macrophage, avec laquelle il affecte plus d'un rapport fonctionnel (ce sont en particulier les deux premiers éléments du système à prendre les colorants du blocage) l'histiocyte peut manifester sa fonction macrophage aux dépens des éléments cellulaires des autres lignées : lymphocytes, polynucléaires et surtout érythrocytes.

L'un des aspects les plus fréquents est, en effet, celui de l'érythrophagie. Les hématies englobées, plus ou moins facilement identifiables, sont volumineuses, arrondies, franchement acidophiles, ou petites, irrégulières et très faiblement colorées. Dans ce dernier cas, elles laissent apparaître les contours et la portion périphérique de la vacuole incolore dans laquelle elles

sont contenues. Cette vacuole incolore et vide qui est habituellement attenante au contour cytoplasmique est parfois le seul témoin d'une macrophagie cellulaire actuellement consommée ; plusieurs vacuoles incolores peuvent, dans certains cas, perforer en plusieurs points l'étendue du cytoplasme d'un histiocyte macrophage dont le noyau est alors rejeté à un pôle de la cellule. L'inclusion cellulaire peut en d'autres circonstances être représentée par un lymphocyte ou un polynucléaire plus ou moins facilement identifiable. Enfin la fonction macrophage peut s'exercer aux dépens de corps étrangers inertes et de poussières minérales, de grains d'anthracose en particulier.

3° *L'histiocyte chromophile.*

On trouve parfois cet élément dans les ganglions normaux, il peut être fréquent dans certaines adénopathies. Sans doute faut-il voir dans son aspect le témoin d'une propriété métabolique peut-être spécifique.

Au centre d'une grande cellule arrondie, siège un noyau très dense et d'aspect franchement pycnotique, ou ayant au contraire, dans certains cas, conservé sa structure peignée. Il est petit par rapport à l'étendue du cytoplasme.

Celui-ci est caractéristique, limité par un contour arrondi, il dessine l'image d'une toile d'araignée dont la trame est basophile et dont les larges vacuoles, régulières, incolores au May-Grunwald-Giemsa, recèlent vraisemblablement des inclusions lipidiques.

A ce sujet, qu'il nous soit permis de rappeler l'aspect assez voisin de certaines cellules pathologiques ramenées à la ponction splénique de la maladie de Nieman-Pick. Au cours de laquelle les troubles du métabolisme lipidique ont l'importance que l'on sait. Certains de ces éléments pathologiques peuvent également revêtir l'aspect de cellules réticulaires macrophages à inclusions lipidiques démontrant une fois encore l'étroite parenté qui unit cet élément à l'histiocyte.

L'évolution de l'histiocyte dans la cavité des sinus peut être ainsi schématisée :

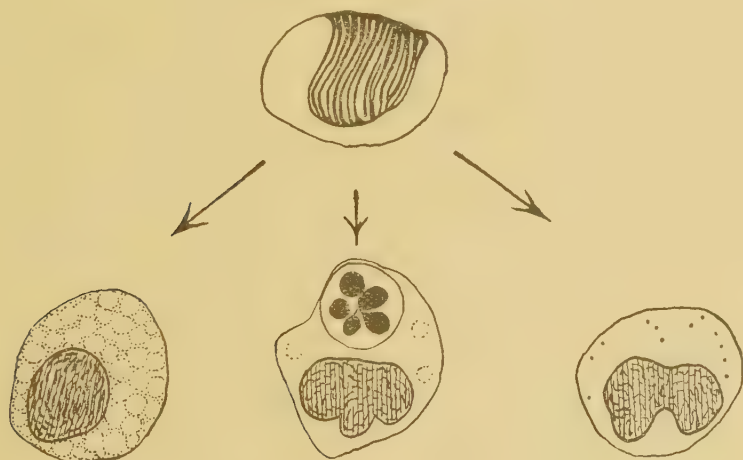


FIG. 3. — En haut, l'histiocyte.

En bas, de gauche à droite : histiocyte chromophile, histiocyte macrophage, monocyte.

C. — **Éléments dérivés de l'histiocyte
et situés dans le conjonctif.**

1° *Le plasmocyte.*

Le plasmocyte typique est courant sur les frottis de ponction ganglionnaire ; ses formes jeunes, par contre, ne s'observent que dans des circonstances anormales précises ; et ce sont des adénopathies inflammatoires chroniques en particulier qui fournissant des lésions de ce type, nous ont permis d'identifier les divers stades par lesquels passe l'élément qui deviendra le plasmocyte. Ces images appuient la thèse histioïde de la genèse plasmocytaire.

Dans une cellule qui affecte les caractères attribués à l'histiocyte, noyau ovalaire à structure chromatinienne régulière, disposée en travées parallèles, noyau dont l'orientation perpendiculaire à l'axe de la cellule est encore assez caractéristique tandis que le cytoplasme se dispose de part et d'autre d'une façon plus ou moins symétrique, le premier indice de l'évolution plasmocytaire est une caractéristique cytoplasmique : la basophilie accentuée inhabituelle. Sans doute ce phénomène est-il banal, comme y ont insisté beaucoup d'auteurs, aucunement caractéristique d'une lignée, mais ce qui lui donne toute sa valeur, c'est l'apparition dans des éléments plus évolués, de caractères nucléaires bien précis.

Le noyau tend à se rapprocher d'une des extrémités du cytoplasme, conservant toujours son orientation perpendiculaire par rapport à celui-ci.

Sur le trajet des faisceaux chromatinien, on voit s'égrener des amas denses fusiformes, d'abord rares, puis dont le nombre s'accroît.

A cette phase souvent le contour du cytoplasme s'est lui aussi modifié. D'arrondi ou de rectangulaire ou irrégulier, qu'il était, il est devenu parfaitement régulier, circulaire, bientôt ovale.

L'évolution nucléaire se poursuit. Les blocs chromatinien prennent la première place, ils sont au nombre de 4 à 8 exceptionnellement plus nombreux, volumineux, caractéristiques du plasmocyte, séparés par des espaces faiblement colorés.

Au cours de cette évolution, la basophilie du cytoplasme s'est accentuée.

La taille de la cellule a été en diminuant : très étendue à l'origine, la cellule mesure maintenant 12 μ ; un halo clair, semi-circulaire s'est dessiné au contact du noyau.

A cette étape, le noyau rejeté à un pôle de la cellule est encore — fait à souligner — ovale et perpendiculaire à l'axe de la cellule. Dans les formes très évoluées, la taille de la cellule est petite, le noyau arrondi, très dense, pycnotique. Le cytoplasme basophile, d'aspect franchement granuleux comporte souvent des vacuoles irrégulières, vides, qui parfois criblent littéralement la surface de la cellule.

On sait que cette évolution vacuolaire du plasmocyte se retrouve beaucoup accentuée dans certains états pathologiques. Et l'on a décrit (PITTALUGA) dans le liquide céphalo-rachidien des trypanoso-

miasmes par exemple, des plasmocytes dont le cytoplasme, complètement vacuolisé ne semble devoir être interprété que comme l'exagération d'un phénomène normal (cellules de Marshalko).

Nous n'avons que rarement constaté sur les frottis de ponction ganglionnaire colorés par le May-Grünwald-Giemsa les corpuscules arrondis acidophiles décrits par MAXIMOW et pouvant être libérés entre les cellules sous forme d'amas de corps de Russel ; peu fréquentes également sont les granulations d'Altmann-Schridde disposées autour du noyau et considérées par DUBREUIL et FAVRE comme l'indice des fonctions glandulaires du plasmocyte. Il est possible, par contre, de rencontrer des histiocytes à granulations éosinophiles dont le cytoplasme, très basophile est plasmocytaire.

Les modifications de structure du cytoplasme et du noyau qui, de l'histiocyte, aboutissent au plasmocyte, peuvent être ainsi schématisées :

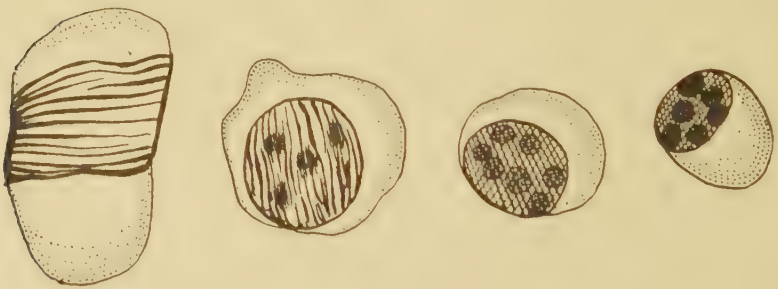


FIG. 4. — De gauche à droite : histiocyte à cytoplasme basophile et granuleux ; histiocyte à cytoplasme basophile et dont le noyau présente quelques mottes chromatinienues ; grand plasmocyte, cellule de Turk ; plasmocyte typique.

2° Les cellules à granulations spécifiques.

Avec bien des auteurs, nous avons pu constater que les granulations spécifiques ne sont en rien caractéristiques d'une seule variété cellulaire : granulocytes du sang et leurs cellules-mères, on les retrouve en effet dans le cytoplasme d'un grand nombre d'histiocytes.

L'empreinte d'une quantité de tissus ou organes aussi bien chez l'homme que chez l'animal, laisse sur la lame quelques cellules *mononuclées* à granulations soit basophiles, soit éosinophiles, soit et beaucoup plus rarement, neutrophiles.

Cette constatation, nous l'avons faite également sur les empreintes ou ponctions de ganglions normaux. Aussi la description de ces cellules mononuclées à granulations spécifiques mérite-t-elle qu'on s'y arrête. La plus fréquente d'entre elles est le classique Mastzellen ou *labrocyte*.

a) Le labrocyte.

Cette cellule fut décrite par EHRLICH sous le nom de Mastzellen : MAXIMOW la distingua du Mastleucocyte du sang circulant au noyau et aux granulations différentes. La plupart des auteurs, à l'exception pourtant de DOWNEY, TURK, HERZOG, adoptèrent cette attitude dualiste et insistèrent sur l'importance de ces Mastzellen disséminés dans tout le tissu conjonctif et infiniment plus nombreux que les globules blancs à grains basophiles.

Sur les frottis ces éléments se présentent de la manière suivante : il s'agit de grandes cellules de 25 à 30 μ , habituellement arrondies mais quelquefois polygonales.

Le noyau est parfaitement sphérique et très dense, sa teinte est uniforme, quelquefois cependant, on y distingue de grosses mottes chromatiniennes, identiques à celles que l'on observe dans les noyaux des plasmocytes. Comme pour ces éléments, le noyau peut être excentrique, mais il est plus volontiers franchement central. La taille du noyau est remarquable. Elle est petite, n'excède pas 7 à 10 μ .

Ainsi le cytoplasme apparaît-il très étendu, mais sa caractéristique essentielle est d'être chromophile. De très nombreuses vacuoles régulières, incolores, toutes identiques, parsèment sa surface. Elles sont séparées les unes des autres par des ponts cytoplasmiques très ténus. L'ensemble dessine un filet à larges mailles dont la teinte fondamentale est légèrement acidophile. Le contour cytoplasmique est parfois net et limité par une membrane rougeâtre.

Les granulations qui constituent le grand caractère de cet élément peuvent affecter deux types principaux :

— Tantôt très fines, en poussière, elles se disposent à l'intérieur des vacuoles cytoplasmiques dont elles n'occupent pas toute la surface, aussi laissent-elles apparaître avec une parfaite netteté la structure vacuolaire du cytoplasme.

— Plus souvent sans doute, les granulations sont de plus grande taille, volontiers même géantes. Elles sont alors inégales, les unes arrondies ou ovalaires, les autres en batonnets, en grains de blé, en virgule. Dans cette éventualité, elles criblent le cytoplasme à tel point qu'elles en masquent la structure souvent même elles couvrent et cachent le noyau.

Le Giemsa colore les granulations en mauve foncé ou en bleu de Prusse. Souvent la teinte est moins franche au centre de la granulation volumineuse où se dessine alors une zone a- ou hypochromique.

Les variétés cellulaires à granulations nombreuses et volumineuses comportent habituellement un noyau de volume très réduit, dense et pycnotique, ou, au contraire, vacuolaire ce qui incline à penser qu'il s'agit d'une forme très évoluée de la cellule.

A l'inverse les éléments paucigranuleux possèdent un noyau dont la texture est le meilleur témoignage de l'origine histiocyttaire de ces labrocytes. Il est ovulaire, sa structure chromatinienne apparaît avec netteté, elle est typique «peignée», régulière ou interrompue par endroits par des blocs plus denses. La situation du noyau dans la cellule dont il sépare le cytoplasme en deux portions égales, et son orientation, le grand axe de son ovale perpendiculaire à l'axe de la cellule sont à cet égard également significatifs.

Il n'est pas exceptionnel même de voir des éléments ayant des caractères assignés à l'histioblaste ou même des cellules au noyau réticulaire, posséder quelques rares granulations métachromatiques. De tels élé-

ments ne montrent pas d'images de macrophagie et la destinée granuleuse de l'histiocyte paraît donc être décidée dès les premiers stades de la cellule.

Les modifications de structure du cytoplasme et du noyau qui de l'histiocyte aboutissent au labrocyte, peuvent être ainsi schématisées :

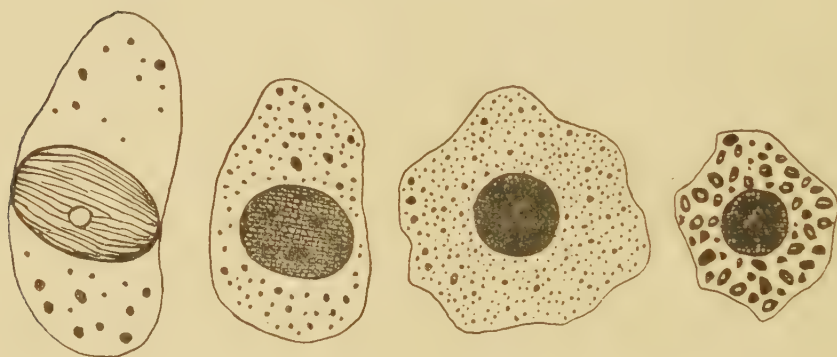


FIG. 5. — De gauche à droite : histioblaste à granulations métachromatique — trois types de labrocytes.

b) *L'histiocyte à granulations éosinophiles : éosinocyte.*

Les caractéristiques de cette cellule furent parfaitement tracées par MAXIMOW, EHRLICH, NAEGELI, DOMINICI. On sait depuis les travaux de ces auteurs — et de l'importante contribution de JIMENEZ DE ASUA — que les cellules éosinophiles ne dérivent pas seulement des cellules de la lignée myéloïde, mais que leur origine aux dépens du conjonctif et des histiocytes en particulier (fait observé par DOMINICI) est une éventualité possible et fréquente.

Cet élément habituellement ovalaire, grand de 20

à 25 μ offre un contour cytoplasmique particulièrement bien tracé, la structure du cytoplasme qui est chromophile est par contre impossible à définir et les interstices où n'existent pas de granulations sont en général parfaitement incolores. Ces granulations éosinophiles sont toutes arrondies, de coloration identique et uniforme, mais de taille assez variable, elles sont parfois nombreuses, disséminées sans ordre, ou groupées en une zone limitée.

Le noyau de la cellule est rejeté à la périphérie de l'ovale, arrondi et très dense, il rappelle le noyau du plasmocyte et comme lui est très petit et contraste avec l'étendue de l'élément. Il est très dense et présente volontiers quelques amas chromatiniens plus foncés.

Il est assez courant d'observer des images de division amitotique du noyau qui prend un aspect bilobé caractéristique.

La genèse histiocyttaire de cette cellule est affirmée par la constatation de formes de passage entre la variété adulte et l'histioblaste commun dont le cytoplasme comporte déjà quelques granulations éosinophiles. Celles-ci augmentent de nombre tandis que le cytoplasme pâlit tend à devenir chromophobe et que le noyau, d'abord ovalaire et peigné, s'arrondit et se charge de blocs chromatiniens foncés. En même temps on assiste au déplacement du noyau qui, de central, devient excentrique.

Les modifications de structure du cytoplasme et du noyau qui, de l'histiocyte aboutissent à l'éosinocyte, peuvent être ainsi schématisées :

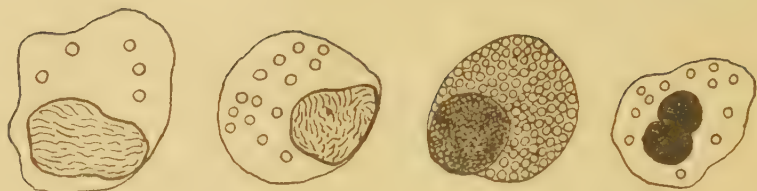


FIG. 6. — Quelques types d'éosinocytes.
A droite une forme bilobée en division amitotique.

Nous venons de passer en revue les aspects successifs revêtus par l'histioblaste puis par l'histiocyte pour aboutir à ces formes différenciées que sont les plasmocytes, les labrocytes et les éosinocytes. Des étapes multiples et toute une série de cellules séparent la forme embryonnaire de la cellule adulte. Mais, en des circonstances pathologiques qui entraînent une augmentation considérable du nombre de l'une de ces trois cellules adultes différenciées ; on voit apparaître les caractères définitifs, à un stade antérieur à celui auxquels ils apparaissent habituellement. Ainsi, des granulations spécifiques basophiles ou éosinophiles peuvent en ces circonstances, s'observer au sein du cytoplasme de cellules réticulaires libres. De telles formes ont été décrites par FERRATA et reproduites dans son traité sous le terme d'« hémohistioblaste ». Il ne semble pas que cette appellation soit justifiée, il est logique de penser que le devenir de telles cellules est unique, strictement histiocyttaire, et mieux encore strictement éosinocytaire ou labrocytaire.

De même certaines lames très riches en plasmocytes ne révèlent pas toujours les passages successifs à travers l'histioblaste, l'histiocyte normal, l'histiocyte plasmocytaire, mais souvent l'histioblaste possède déjà un cytoplasme très basophile, un noyau contenant quelques mottes chromatiniennes, bien qu'encore nucléolé, cet aspect étant l'unique transition entre la cellule mère et le plasmocyte.

III

Critique des conceptions morphogénétiques exposées.

La genèse des cellules du ganglion et la morphologie de certaines d'entre elles, telles que nous venons de les décrire, sont loin d'être admises par tous les hématologistes. Aussi, tout en rappelant brièvement les opinions des divers auteurs, voulons-nous exposer les arguments qui militent en faveur de la conception que nous avons défendue, ils reposent rappelons-le sur les données des ponctions et empreintes des ganglions lymphatiques. Il est bon, en effet, de rappeler que si l'accord est aujourd'hui presque complet sur la filiation et la morphologie des cellules des lignées érythrocytaires et granulocytaires, c'est en grande partie à la ponction sternale et au myélogramme qu'on le doit ; les cellules dont la genèse prête particulièrement à discussion ; le monocyte, le plasmocyte (parmi beaucoup d'autres) sont précisément celles que le myélogramme découvre inconstamment et à l'état isolé n'autorisant de ce fait aucune déduction cytogénétique.

Il nous semble que ces lacunes sont maintenant en partie comblées et que pour les cellules des séries histiocytaïres, monocytaires et lymphocytaïres, les résultats des frottis ganglionnaires et spléniques fournissent des renseignements d'une précision égale à celle du myélogramme pour les lignées myéloïdes.

A. — Les cellules souches.

1. — *L'hémohistioblaste.*

La conception d'un hémohistioblaste est due à l'école italienne. Celle-ci admet que toutes les cellules libres des organes hématopoïétiques dérivent du Réticulum indifférencié de ces organes, par l'intermédiaire d'une cellule unique, libre, détachée du syncytium mésenchymateux et grosse de possibilités évolutives multiples : c'est cette cellule que FERRATA a appelée l'*Hémohistioblaste*.

Une telle opinion demande à être discutée.

Un grand nombre d'hématologistes, et la plupart des auteurs français ne reconnaissent pas l'existence d'une telle cellule et l'on parle (KRACKE) d'une « cellule mythologique » à propos de l'hémohistioblaste comme de l'hémocytoblaste.

D'autres auteurs partagent le même avis, tout en reconnaissant l'existence sur les frottis d'organes hématopoïétiques d'un élément ayant les attributs donnés par FERRATA à l'hémohistioblaste. Mais ils considèrent que la cellule ainsi caractérisée est déjà

fixée dans son devenir et ne mérite pas le nom d'hémohistioblaste,

Leur opinion nous semble en partie justifiée et un grand nombre d'éléments décrits par l'auteur italien et reproduits dans son *Traité*, ceux qui en particulier, possèdent des granulations spécifiques, ne sauraient être considérés comme des cellules « totipotentes », parfaitement indifférenciées. Il ne semble pas concevable que de telles cellules chargées de granulations éosinophiles par exemple, soient susceptibles d'évoluer ultérieurement vers la lignée lymphocytaire. Elles ne méritent donc pas le nom d'hémohistioblaste, quand bien même possèderaient-elles sa morphologie nucléaire et certains de ses caractères cytoplasmiques. On ne peut les classer autrement que parmi *les cellules réticulaires à granulations spécifiques*. Ces cellules existent, elles représentent la forme initiale de séries granuleuses du sang et des tissus, elles n'apparaissent nous l'avons vu qu'à l'occasion de circonstances pathologiques qui entraînent une différenciation cellulaire prématurée.

Par contre, si l'on entend sous le nom d'hémohistioblaste un élément libre, qui a pour morphologie celle des cellules réticulaires indifférenciées, on constate qu'il existe un tel élément sur les frottis d'organes hématopoïétiques normaux, sur les étalements de ponction ganglionnaire en particulier. Sa rareté relative doit être mise sur le compte de la rapidité de son évolution, cette cellule ne constituant qu'un stade très transitoire.

Le dernier point qui nous semble devoir être discuté est celui de l'appellation d'une telle cellule. Le nom d'hémohistioblaste sous-entend qu'elle est susceptible de donner naissance aux cellules histiocytaïres, d'une part et aux hémocyto blastes, d'autre part. Or, si la morphologie témoigne en faveur de la première hypothèse montrant des formes de transition entre cette cellule et la première forme de différenciation de l'histiocyte, l'histioblaste ; elle est, par contre, impuissante, *chez l'adulte et à l'état normal*, à révéler des formes de transition vers l'hémocyto blast.

Il nous semble que dans l'état actuel de nos connaissances, le seul terme qui convienne à une telle cellule est celui de : *cellule réticulaire mobilisée et à devenir essentiellement histioblastique*.

2. *L'hémocyto blast lymphoïde.*

L'existence d'un hémocyto blast, cellule originelle des éléments libres du sang, parfaitement indifférenciée quelle que soit la lignée à laquelle elle est destinée, est également mise en question. Quelques auteurs pensent que la différenciation existe d'emblée et qu'elle est morphologiquement appréciable. Les plus nombreux admettent que le destin de cette cellule n'est pas prévisible si l'on ne se fonde que sur la morphologie. Les données de la ponction ganglionnaire, tout en confirmant l'existence d'un hémocyto blast, d'une cellule antérieure au lymphoblaste, n'autorise pas à affirmer que cet élément est à coup

sûr différencié, et en tout état de cause, quelques nuances morphologiques, telle que la pâleur de teinte des nucléoles, compte moins pour le diagnostic d'hémocytochrome lymphoïde que le fait qu'on découvre cette cellule dans un organe où sont élaborés les lymphocytes.

3. *L'histioblaste.*

L'histioblaste tel que nous l'avons défini au chapitre morphologique de ce précis ne correspond, à notre connaissance, à aucune cellule décrite jusqu'à présent. Le terme d'histioblaste pourtant n'est pas nouveau ; il est dû à KIVONO. Mais la cellule ainsi nommée par cet auteur est différente de celle que nous avons individualisée. Elle correspond, par contre, point par point à certaines formes d'hémohistioblastes de FERRATA, à celles qui pour nous représentent les véritables hémohistioblastes, ou mieux, les cellules réticulaires indifférenciées. Mais appeler cet élément un histioblaste revient à prendre parti dans la discussion du devenir de l'hémohistioblaste, c'est affirmer qu'un tel élément ne peut évoluer que vers l'histiocyte.

Par contre la cellule que nous proposons d'appeler histioblaste est un élément dont l'évolution ne peut, à coup sûr, se faire que vers les cellules libres des tissus. Les faits qui en témoignent sont :

— sa morphologie et en particulier la structure peignée assez caractéristique de son noyau,

— ses facultés physiologiques (son pouvoir macrophage),

— enfin sa présence en grand nombre sur les frottis d'organes en hyperplasie histiocytaire, monocytaire, plasmocytaire, etc...

Sa filiation avec « l'hémohistioblaste » semble affirmée par l'existence de formes de transition, au noyau mixte à la fois réticulé et peigné et par certaines figures représentant des placards de cellules réticulaires fixes à la périphérie desquelles se détachent des éléments libres de morphologie histioblastique. On les rencontre dans tous les frottis d'organes hématopoïétiques, mais également sur les applications d'organes tels que les poumons, le foie et sur les frottis de peau au cours de certaines dermatoses qui intéressent plus particulièrement le tissu conjonctif sous-cutané.

Par ce point, les histioblastes s'opposent aux hémocytoblastes qui, eux, sont strictement localisés aux tissus hématopoïétiques. Ce fait est à noter puisque les deux cellules dériveraient de la cellule réticulaire fixe indifférenciée qui est représentée dans tous les tissus.

B. — Les cellules de la série lymphoïde.

La morphologie et la genèse des cellules de la série lymphoïde telles qu'elles nous sont apparues sur les frottis de ponction ganglionnaire confirment pleinement les thèses soutenues par FERRATA et par

l'école italienne sur la lymphopoïèse normale. Elles s'opposent à la conception de certains auteurs tels que DOWNEY et STASNEY qui admettent l'origine directement réticulaire du lymphocyte, notion fondée sur des images qu'ils auraient justement observées sur des empreintes d'adénopathies de mononucléoses infectieuses. Et ces auteurs s'expriment à ce sujet en ces termes :

« Les lymphocytes immatures dérivés du réticulum sont différents du lymphoblaste que l'on peut constater dans la leucémie lymphoïde. DOWNEY a montré que la genèse du lymphocyte dans le ganglion normal diffère de celle du ganglion leucémique, en ce sens, que le lymphocyte, qui dérive du réticulum, ne passe pas par le stade lymphoblastique, stade auquel le lymphocyte immature a la même structure que le myéloblaste. »

« Dans la mononucléose infectieuse, l'absence presque complète de lymphoblastes et la présence de formes de transition directe entre la cellule réticulaire et le lymphocyte montrent que la genèse lymphocytaire se produit suivant le rite normal. »

Les conclusions de DOWNEY et de STASNEY sont en contradiction avec ce que nous avons observé et exposé de la genèse normale du lymphocyte.

Aussi bien chez l'homme que chez l'animal, elle se fait aux dépens d'un hémocytoblaste très semblable à celui que l'on trouve dans la moelle osseuse, mais dont la constatation ne signifie nullement une déviation pathologique.

Quant à la lymphopoïèse normale d'origine directement réticulaire, telle que la conçoivent ces auteurs américains, elle nous paraît s'appliquer exclusivement à ces lymphocytes « leucocytoïdes », qui représentent pour nous les histiocytes et les monocytes qui en dérivent. Il n'est donc pas surprenant qu'elle soit facilement mise en évidence dans la mononucléose infectieuse, contrairement à la lymphopoïèse véritable, qui aboutit au petit lymphocyte, et que l'on voit dans les ganglions normaux ou en hyperplasie folliculaire (la mononucléose réalisant essentiellement une hyperplasie réticulaire et histiocyttaire).

Enfin, le lymphoblaste de la leucémie lymphoïde présente très souvent les caractères normaux du lymphoblaste tel que nous l'avons décrit et observé sur des lames de ponction ganglionnaire parfaitement normales. Il est le seul intermédiaire normal entre l'hémocytoblaste lymphoïde et le lymphocyte. Son abondance dans les frottis de leucémie chronique montre simplement qu'il représente un stade auquel s'est fixé le processus pathologique.

C. — Les cellules des tissus.

1^o *L'histiocyte.*

Le terme d'histiocyte est donné par les histologistes à un certain nombre de cellules qui, étudiées sur frottis, peuvent se ranger en catégories bien distinctes.

1° Nous avons réservé le nom d'*histiocyte* à une cellule au noyau non nucléolé, élément adulte, douée de fonctions spécifiques, et susceptible, dans certaines circonstances, d'évoluer vers des formes plus spécialisées. Cet histiocyte est un élément d'assez grande taille 15 μ environ ; son noyau souvent irrégulièrement ovalaire ou volontiers quadrangulaire, trapézoïde présente une chromatine à dispositions régulières en stries allongées parallèlement. Ce noyau, d'aspect « peigné » est souvent accolé par un ou deux côtés aux contours cytoplasmiques, divisant alors le cytoplasme en deux zones distinctes. Son grand axe est habituellement perpendiculaire à celui de l'ensemble de la cellule.

Morphologiquement, l'histiocyte ainsi caractérisé diffère indiscutablement des autres cellules auxquelles l'examen sur coupe l'assimile parfois et qui correspondent sans doute, dans notre nomenclature, à :

2° *La cellule réticulaire indifférenciée*, disséminée dans tous les tissus où elle prédomine dans les régions péri-vasculaires prenant part à la constitution du « réseau histiocyttaire » des organes, et capable d'élaborer des histiocytes.

3° *La cellule réticulaire macrophage*, cellule plus facilement encore confondue avec l'histiocyte sur les coupes, puisque, comme lui, elle exerce des fonctions macrophages. Elle est morphologiquement tout à fait différente quand on l'étudie sur les frottis. Son noyau est à peu de chose près celui d'une cellule indiffé-

renciée son cytoplasme, témoin essentiel de la différenciation de la cellule, est, rappelons-le, très caractéristique. Cette cellule, *qui semble incapable* ² ₃ *de différenciation ultérieure*, possède pourtant la morphologie que FERRATA a assignée à certains de ses « hémohistioblastes ».

2° Le plasmocyte.

La signification et l'origine du plasmocyte sont encore diversement interprétées.

Certains le considèrent comme « un état spécial, fonctionnel et irritatif des cellules lymphoïdes ». C'est l'avis de WEIDENREICH, de SCHAEFFER, de MARSCHALCKO, qui fut l'un des premiers à l'individualiser. C'est également la conception de MAXIMOW, qui voit dans le plasmocyte une forme prise par le lymphocyte émigrant dans le conjonctif.

FERRATA et son école font de l'élément indifférencié du tissu conjonctif (hémohistioblaste de FERRATA) la cellule-mère du plasmocyte.

La thèse histiocyttaire a été soutenue depuis longtemps par DOMINICI, par MARCHAND, par UNNA qui faisaient dériver les plasmocytes des fibroblastes et des cellules périthéliales. La méthode des empreintes semble confirmer cette dernière théorie. Il est bon, cependant, de noter qu'entre les mains de DOWNEY et STASNEY cette technique nouvelle a paru fournir un argument à la théorie lymphogénétique. Ces auteurs, en effet, en étudiant les empreintes de ganglions de

mononucléoses infectieuses, observent des faits qui méritent d'être rapportés tout au long.

« Certains lymphocytes de moyenne et de grande taille ont une structure nucléaire plus grossière encore que celle du lymphocyte normal et possèdent une chromatine conglomérée en amas très denses ; leur cytoplasme n'est pas habituellement d'une basophilie très accentuée. Le noyau est indifféremment central ou périphérique. De tels aspects cellulaires établissent une transition nette entre les lymphocytes et les plasmocytes indiquant par là que ces derniers dérivent du tissu lymphatique et non du conjonctif ».

Quelques lignes plus loin, décrivant plus complètement « les lymphocytes plasmocytaires, les auteurs notent que certains d'entre eux peuvent avoir un noyau irrégulier, lobulé, *identique aux lymphocytes leucocytoïdes constatés sur les hémogrammes.* » Ainsi, le plasmocyte dériverait d'une variété particulière de lymphocytes : les grands lymphocytes ou lymphocytes leucocytoïdes, dont nous avons dit qu'ils représenteraient pour nous les formes jeunes d'histiocytes.

Compte tenu de cette réserve, nos constatations confirment celles de DOWNEY sur la genèse « leucocytoïde » du plasmocyte, puisque pour nous l'élément qui dérive de la cellule réticulaire, le lymphocyte leucocytoïde de DOWNEY est un histiocyte.

3° *Les cellules à granulations spécifiques.*

Les frottis et empreintes ganglionnaires confirment l'opinion actuellement à peu près universellement

admise de l'origine histiocytaire et non myélocytaire d'un grand nombre de cellules mononuclées à granulations spécifiques soit éosinophiles, soit basophiles, soit beaucoup plus rarement neutrophiles.

D. — Le monocyte.

Depuis que la monocyte fut décrit à la suite des travaux de METSCHNIKOFF sur les macrophages, puis de BANTI, EHRLICH, WEINDENREICH, les problèmes des frontières et de la genèse de cette cellule n'ont pas cessé d'être mis en discussion.

Les auteurs qui les premiers l'identifient, la considèrent comme un simple élément de transition entre le lymphocyte et le polynucléaire (GRAWITZ, WEINDENREICH) ou dérivé de la série myélocytaire (EHRLICH, ZIEGLER). Et si les modernes, avec NAEGELI, FERRATA, MAXIMOW sont maintenant unanimes à reconnaître l'individualité du monocyte, il n'en subsiste pas moins bien des obscurités dans leur conception de la genèse de cette cellule.

NAEGELI, en effet, admet l'origine myéloblastique du monocyte, à l'exclusion de toute autre. RANVIER, RENAUT, le font dériver, du tissu conjonctif commun ou périvasculaire. DOMINICI, JOLLY, formulent l'hypothèse d'une genèse lymphocytaire.

ASCHOFF et KIXONO, les premiers, bientôt soutenus par EWANS, soulèvent la question de l'origine histioïde du monocyte. Ces auteurs s'appuient sur l'analogie fonctionnelle des monocytes et des histiocytes et sur

leur aptitude commune à fixer les colorants vitaux. Ils se fondent encore sur des arguments expérimentaux, telle que l'injection sous-cutanée de goudron qui crée à la fois une monocytose sanguine et une hyperplasie remarquable du tissu réticulo-endothélial splénique et ganglionnaire et LANG obtient des résultats très voisins en inoculant le bactérium monocytogènes de Murray. La pathologie, elle aussi, semble appuyer cette thèse, fournissant des exemples de monocytose et d'hyperplasie réticulo-endothéliale avec la fièvre typhoïde (MALLORY), l'endocardite maligne lente (SCHILLING, HESS, MERKLEN et WOLF). Si bien que beaucoup d'auteurs tant en France qu'à l'étranger, en Amérique notamment avec DOAN, WISEMAN, DAMESHEK admettent la nature histioïde du monocyte. Mais nombreux encore sont ceux qui interprètent les monocytes d'ASCHOFF, colorables par la méthode de GOLDMAN, comme des macrophages mobilisés et non comme les formes jeunes des monocytes classiques (INTROZZI et DESSYLLA). Nombreux sont ceux qui, adoptant une attitude trialiste distinguent les monocytes d'origine histioïde qui prennent les colorants vitaux et ceux qui ne fixant pas ces colorants sont, soit d'origine myéloïde, soit d'origine lymphoïde, selon qu'ils donnent ou non la réaction des oxydases.

A vrai dire des conceptions aussi opposées et dont certaines reviennent à nier l'existence d'une lignée monocyttaire réduisant la signification de cette cellule à celle d'un aspect morphologique, se conçoivent aisément. De telles divergences découlent de l'igno-

rance où nous sommes des cellules mères du monocyte et de leur forme de transition. Le monoblaste de FERRATA, de NAEGELI, de SABIN et de DOAN varie en effet, selon les descriptions et le lieu même de transformation monoblaste monocyte prête encore à discussion.

Or au même titre que l'empreinte splénique, hépatique, pulmonaire chez l'animal, la ponction ganglionnaire chez l'homme lorsqu'elle s'adresse à un ganglion en état d'hyperplasie réticulaire décèle une série d'éléments aux caractères cytologiques si précis qu'ils établissent une filière continue entre la cellule réticulaire fixe et le monocyte classique.

La ponction ganglionnaire confirme que le monocyte comme l'histiocyte, ces deux cellules qui possèdent en commun les facultés macrophages et de fixation des colorants vitaux, dérivent d'une même cellule le monoblaste ou histioblaste dont l'origine directement réticulaire a déjà été exposée. Ce monoblaste à noyau nucléolé, à structure chromatinienne peignée affecte un aspect totalement différent de celui de la cellule pathologique qui porte habituellement le nom de monoblaste et que l'on rencontre au cours de certaines leucémies aiguës ou subaiguës.

Conclusions.

La cytologie ganglionnaire normale étudiée grâce aux frottis de ponction et aux empreintes de ganglion chez l'homme et chez l'animal permet d'aboutir aux conclusions suivantes :

I. — *La lymphopoïese normale* se fait à partir d'un hémocytoblaste très semblable aux Hémocytoblastes myéloïdes, cellules originelles des granulocytes et des érythrocytes. Peut-être la caractéristique nucléolaire, la pâleur de la teinte bleutée des nucléoles, est-elle assez particulière à la lignée lymphoïde.

Sur une lame de ponction ganglionnaire normale il n'est pas observé de formes de transition entre la cellule réticulaire libre et l'hémocytoblaste lymphoïde.

Rien n'autorise à affirmer qu'à l'état physiologique l'hémocytoblaste lymphoïde dérive du réticulum ganglionnaire par l'intermédiaire d'une cellule dite hémohistioblaste.

II. — *Le tissu réticulaire indifférencié* possède une morphologie très particulière qui en permet une identification facile lorsqu'il est rencontré sur les empreintes ou mieux les frottis de raclages ganglion-

naires. Les cellules qui le constituent sont en syncytium, mais il peut être donné d'en découvrir à l'état libre et qui ont conservé à quelques détails près la structure nucléaire et cytoplasmique des formes syncytiales. Ces cellules indifférenciées dont le cytoplasme en particulier ne renferme qu'inconstamment quelques granulations azurophiles à l'exclusion de toutes granulations spécifiques, sont les seules susceptibles de mériter le terme d'*hémohistioblaste*.

III. — La cytologie ganglionnaire individualise une cellule réticulaire différenciée, *cellule réticulaire macrophage*, que l'histologie confond semble-t-il avec l'histiocyte commun. Elle conserve de la cellule réticulaire, le noyau régulier ovalaire, à structure chromatinienne en filet dont les mailles aux points d'entrecroisements portent de fins renflements perlés, et ménagent en un point un nucléole en règle unique et très bleu. Cette cellule possède surtout un cytoplasme étendu, diffluent, vacuolisé et chargé d'inclusions témoins de ses facultés macrophages. Elle est incapable de différenciation et affecte cependant l'aspect de certains « *hémohistioblastes de FERRATA* ».

IV. — *L'histiocyte* dérive du tissu réticulaire par l'intermédiaire d'une cellule au noyau nucléolé ou *histioblaste*. Ce dernier comme l'histiocyte a un noyau assez spécial.

Par sa forme, quadrangulaire, trapézoïde ou irrégulière lorsqu'elle est arrondi ou ovalaire.

Par son orientation, son grand axe étant perpendiculaire à celui de la cellule.

Par sa topographie, souvent accolé au contour cytoplasmique et partageant volontiers le cytoplasme en deux portions distinctes.

Par sa structure enfin et surtout, la chromatine se disposant en travées parallèles continues ou discontinues donnant l'image du *noyau peigné*.

Des formes de transition entre la cellule réticulaire libre et l'histioblaste s'observent nombreuses sur les frottis de ganglions en hyperplasie histiocyttaire.

V. — Evoluant dans les tissus ou dans la cavité des sinus ganglionnaires l'histiocyte habituel est souvent rencontré sous l'aspect d'*histiocyte macrophage* et d'*histiocyte chromophile* chargé d'inclusions lipidiques régulières.

VI. — La cytologie étudiée par la méthode des frottis et des empreintes ganglionnaires appuie la thèse histioïde de l'origine du *plasmocyte*, dont les formes les plus jeunes affectent l'aspect de l'histiocyte commun avec cependant un cytoplasme déjà granuleux et très cyanophile sur ses contours et un noyau certes peigné, mais qui porte déjà une ou plusieurs mottes chromatiniennes. Les lames qui révèlent de tels aspects sont celles où l'abondance anormale de plasmocytes adultes va d'ailleurs de pair avec un accroissement des histioblastes typiques et des placards de cellules réticulaires.

VII. — *Des cellules mononucléées à granulations spécifiques, éosinophiles, ou métachromatiques* sont d'observation courante. Leur origine histiocytaire est confirmée par l'existence de formes de transition entre l'histiocyte habituel qui porte déjà quelques grains spécifiques et la cellule granuleuse adulte.

VIII. — Dans le cas du plasmocyte comme dans celui des cellules granuleuses, les caractères de différenciation (cyanophilie du cytoplasme, motte chromatinienne du noyau dans le premier cas, granulations spécifiques dans le deuxième), peuvent à l'état pathologique apparaître plus précocement que de coutume. Ainsi est-il parfois possible d'observer des cellules à morphologie réticulaire mais dont le cytoplasme recèle des granulations éosinophiles ou métachromatiques. De telles formes évoluent fatalement vers une cellule déterminée et ne sauraient en aucun cas être interprétées comme des « hémohistioblastes à granulations spécifiques ».

IX. — *Le monocyte* est d'origine réticulaire. L'empreinte ou la ponction de ganglions de mononucléose infectieuse le démontre. Ses étapes initiales se confondent avec celles de l'histiocyte. Le monocyte jeune a la structure de l'histiocyte commun, moyen mononucléaire, lymphocyte leucocytoïde de quelques-uns.

Le monoblaste a l'aspect de l'histioblaste et diffère donc de la cellule habituellement décrite sous ce nom, *élément nucléolé pathologique* découvert dans le sang ou

les centres hématopoïétiques de malades atteints de leucémie à monocytes.

Ainsi, mieux que l'examen des coupes, l'étude des frottis et des empreintes permet une étude cytologique précise. Il devient possible lorsqu'on s'adresse au ganglion de distinguer sans erreur possible des éléments que l'histologie confond et d'établir une filiation entre des cellules dont les multiples détails nucléaires et cytoplasmiques peuvent être établis avec netteté.

Cette compréhension de la genèse et cette identification des cellules normales étaient nécessaires avant d'aborder le domaine pathologique. Et en définitive, notre étude ne doit être considérée que comme une introduction au chapitre de la pathologie cellulaire ganglionnaire.

Vu : le Président de la thèse,

DEBRÉ.

Vu : le Doyen,

TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

*Travail du Centre de Recherches hématologiques
de l'Hôpital Saint-Antoine.*

BIBLIOGRAPHIE

- ASCHOFF. — Monocytenese. *Die Med. Welt.*, 1938, 15, II, page 78.
- ASCHOFF und KIYONO. — Zur Frage der grossen Mononukleären. *Folia Haematologica*, 1913, XV, 383-390.
- BLOOM (W.). — The origin and nature of the monocyte. *Folia Haematologica*, 1928, XXXVII, 62.
- CASTEX (Mariano) y PAVLOVSKY (A.). — Mononucleosis infecciosa. *Prensa Medica Argentina*, tome XXV, n° 43, octobre 1938.
- CATANEO (L.). — Contributo allo studio della genesi dei monociti. *Haematologica*, 1931, XII, 565.
- COPPELL (D. F.). — Intravital and supravital staining. *Journ. of Path. and Bacter.*, 1929, XXXII, p. 595.
- DAMESHEK. — Acute Monocytic (Histiocytic) leukemia. *Arch. Int. Med.*, 1930, 46, 718.
- DOAN and WISEMAN. — The Monocyte, Monocytosis and Monocytic Leucosis. *Annales Intern. Medic.*, 1934, 8, 383.
- DOWNEY and STASNEY. — The pathology of the lymph nodes in Infections Mononucleosis. *Folia Haematologica*, N° 54, 1935-36, p. 417-438.
- FERRATA (A.). — Le Emopatie. Milan, 1933.
- GOUNELLE (H. F.). — Contribution expérimentale à l'histogenèse du monocyte à partir du tissu réticulo-endothélial. Thèse Strasbourg, 1927.
- HALL. — A critical review of the haematological literature dealing with the results of the supravital staining method. *Folia Haematologica*, 1931, 43, p. 206-234.
- INTROZZI. — Précis d'Hématologie. Pavie, 1935.
- INTROZZI et DESSYLLA. — Contributo allo studio degli ele-

- menti reticol istiocitari del sangue circolante. *Haematologica*, 1932, 127.
- LAUBRY et MARCHAL. — Maladies du sang in *Nouveau Traité de Pathologie Interne* de Enriquez, Laffitte, Laubry, Cl. Vincent, Paris, 1933.
- MARTIN and ELLIS. — Biopsies by needle puncture and aspiration. *Ann. of Surg.*, 1930, p. 169.
- Aspiration biopsies. *Surg., Gynec. and Obst.*, octobre 1934, p. 578.
- MERKLEN et WOLF. — Le monocyte. *Annales d'Anatomie Pathologique*, 1927, IV, 621-646.
- MIDY. — Le conjonctif histiocytaire. Thèse Paris, 1934.
- MURRAY, WEBB, SWANN. — Bacterium monocytogenèses. *Journal Path. and Bact.*, 1926, p. 407.
- MAS y MAGRO. — Etudes sur le Monocyte. *Le Sang*, N° 6 1937, 565-606.
- NAEGELI. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Springer édit., Berlin, 1931.
- NYFELDT (A.). — Klinische und experiment. Untersuch. über die Mononuclosis infektiosa. *Folia Haematologica*, 1932, 37, p. 1 à 144.
- PAWLOWSKI. — La Ponction ganglionnaire. Buenos-Ayres, 1939.
- PITTALUGA. — Las Enfermedades del systema reticulo-endothelial. Madrid, 1935.
- TZANCK et DREYFUSS. — Hématologie du Praticien. Bailière édit., Paris, 1939.
- TISCHENDORF. — *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 7 février 1939, n° 4, p. 448.
- EMILE-WEIL (P.). — L'Hématologie. Masson édit., Paris, 1940.
- EMILE-WEIL (P.), ISCH-WALL et PERLES. — La Ponction ganglionnaire dans la Maladie de Hodgkin. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, février 1936.

